Aus der Universitätskinderklinik zu Göttingen
Direktor: Prof. Dr. Beumer

Die Beeinflussung der Kreatinurie stoffwechselgesunder Kinder durch perorale Verabreichung von Progynon

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt am 3. Juli 1939

von

Leo Hölscher
Kandidat der Medizin
aus Westerode

Göttingen 1940

Buchdruckerei Martin Saß & Co., Göttingen

Dekan: Prof. Dr. Stich.

Berichterstatter: Prof. Dr. Beumer.

Tag der mündlichen Prüfung: 9. September 1939.

Meinen Eltern

in Dankbarkeit gewidmet.

Die Beeinflussung der Kreatinurie stoffwechselgesunder Kinder durch perorale Verabreichung von Progynon.

Der gesunde erwachsene Mensch scheidet im Harn kein Kreatin aus, wohl aber dessen Anhydrid, das Kreatinin. Im Harn des stoffwechselgesunden Kindes aber findet sich eine beträchtliche Menge des Gesamtkreatinins in Form von Kreatin. Für diesen Unterschied im Kreatinstoffwechsel des Erwachsenen und des Kindes gibt es bis heute noch keine hinreichende Erklärung.

Beim Studium des Kreatinstoffwechsels ist zu unterscheiden zwischen einer endogenen und einen exogenen Kreatinurie:

Die endogene Kreatinurie läßt sich an solchen Individuen verfolgen, die völlig kreatin- und kreatinfrei ernährt werden. Man findet bei diesen Untersuchungen eine endogene Kreatinurie beim gesunden Kinde, während der gesunde Erwachsene unter den gleichen Bedingungen kein Kreatin ausscheidet. Über die exogene Kreatinurie zeigen Arbeiten von Beumer, Harding, Gaebler und Folin, daß der kindliche Organismus sehr kleine Mengen zugeführten Kreatins (wenige mg) in kurzer Zeit quantitativ wieder ausscheidet. Der Erwachsene dagegen zeigt erst dann eine Kreatinurie, wenn ihm beträgtliche Mengen Kreatin (mehrere g) zugeführt werden. Es verhält sich also das Kreatin im Organismus des Erwachsenen wie eine abbaufähige Substanz, für welche eine Nierenschwelle besteht, etwa wie für Glukose und Eiweiß, so daß Beumer in diesem Zusammenhang von einer Kreatintoleranz spricht.

Der Organismus des Kindes dagegen verhält sich zum Kreatin wie zu einem körperfremden, unverwertbaren Stoff, der schnell eliminiert wird. Die Kreatintoleranz ist also im kindlichen Or-

ganismus praktisch gleich Null, entweder, weil dem kindlichen Organismus die Fähigkeit zum Abbau des Kreatins fehlt, oder weil die kindliche Niere keine Schwelle für das Kreatin besitzt. Zur Klärung dieser Frage wäre eine gleichzeitige quantitative Kontrolle der Kreatinurie und des Kreatinblutspiegels nach parenteralen Gaben von Kreatin nötig.

Der weitaus größte Teil des Kreatins findet sich im Organismus in der Muskulatur (98 Prozent nach Bürger), und zwar ist es chemisch locker an Phosphorsäure gebunden als sog. Kreatinphosphorsäure oder Phosphagen (Fiske und Subkarow). Während der Muskelkontraktionen wird das Phosphagen in seine Komponenten Kreatin und Phosphorsäure zerlegt und in der Erholungsphase teilweise wieder zu Phosphagen resynthetisiert. Das nicht resynthetisierte Kreatin tritt als Kreatin bzw. Kreatinin im Harn auf. Somit gilt der Stoffwechsel der Muskulatur als die reichste Quelle für die endogene Kreatin- bzw. Kreatininurie.

Chemisch stellt das Kreatin eine Methylguanidinessigsäure dar, die durch Anhydrierung mit Säuren in das Kreatinin übergeführt wird. Aus Experimenten von A. Hahn und Schäfer und A. Hahn und Barkan geht hervor, daß aus 140 g Kreatin — eine Menge, die ungefähr dem Körpervorrat eines Erwachsenen entspricht — in einem Puffermilieu, das dem p_H-Wert des Muskels gleichkommt, bei Körpertemperatur soviel Kreatinin entsteht, daß es den in vivo beobachteten Mengen gleichkommt. Dabei wird nur das Kreatin in Kreatinin übergeführt, das in dem leicht alkalischen Milieu nicht an Alkali gebunden ist (A. Hahn und Fasold). Demnach wird es sich auch bei der Überführung von Kreatin in Kreatinin im Organismus um einen rein physikalisch-chemischen Vorgang handeln, dessen Geschwindigkeit von der H-Ionenkonzentration und der Temperatur des Milieus abhängig ist. Die Steuerung dieser Funktion wird jedoch im wesentlichen von biologischen Faktoren geregelt werden.

Zur Erklärung der kindlichen endogenen und exogenen Kreatinurie werden die verschiedensten Theorien vertreten:

Auf Grund von Experimenten mit autolysierenden Organen nahmen Gottlieb und Stangassinger früher einen fermentativen

Prozeß für die Entstehung des Kreatinins an. Mellanby konnte jedoch an streng aseptischen Präparaten jene angenommenen Fermentwirkungen nicht bestätigen.

Schiff und Balint sehen die kindliche Kreatinurie in der noch unvollkommen ausgebildeten Fähigkeit, den endogenen Anhydrierungsprozeß am Kreatinmolekül zu vollziehen. Da aber der Anhydrierungsprozeß am Kreatinmolekül als ein rein physikalisch-chemischer Vorgang aufzufassen ist (A. Hahn und Fasold), kann eine solche „mangelnde Flüssigkeit" nicht angenommen werden, es sei denn, es ließe sich der Nachweis für die Existenz eines „kreatin-anhydrierenden" Fermentes erbringen, was bis heute nicht gelungen ist.

Benedikt betrachtet die Kreatinurie des Kindes als eine Folge eines gesteigerten Gewebszerfalls und -umbaues im infantilen Organismus. Hunter schreibt dem kindlichen Muskel ein geringeres Rententionsvermögen für Kreatin zu als dem Erwachsenenmuskel, so daß das nicht deponierbare Kreatin eliminiert wird. Folin und Denis sehen den Grund für die kindliche Kreatinurie „in dem, im Verhältnis zur Muskelmasse ungewönlich großen Eiweißverbrauch bei Kindern, und betonen die Schnelligkeit des Transportes von Kreatin und Kreatinin ebenso wie von Harnsäure und Aminosäuren vom Verdauungstrakt zum Blut und vom Blut zu den Geweben". Diese Anschauung würde wohl für die exogene Kreatinurie, nicht aber für die endogene eine Erklärung darstellen.

Fasold erklärt die Tatsache damit, „daß auch im kindlichen Organismus eine durch die Wasserstoffzahl bestimmte Quote des Kreatins in Kreatinin, welches als Stoffwechselendprodukt im Harn erscheint, umgewandelt wird. Der Rest aber, der der Umwandlung entgeht, ist für den kindlichen Stoffwechsel in charakteristischer Weise nicht verwertbar und erscheint ebenfalls als Schlackenkörper im Harn, bis mit dem Eintritt der Pubertät der Körper imstande ist, das Kreatin zu verwerten"!

Bei gesundenen Erwachsenen tritt, wie oben bereits erwähnt, eine Kreatinurie nur nach großen Gaben von Kreatin auf. Aber auch durch abundante Ernährung mit Muskelfleisch läßt sich eine

Kreatinurie erzeugen. Bei langfristiger kreatinreicher Ernährung erhöht sich schließlich die Kreatininurie. Nach den Ergebnissen der Experimente von A. Hahn und Mitarbeitern entsteht diese gesteigerte Kreatininurie dadurch, daß das vermehrt angehäufte Kreatin durch den anhydrierenden Einfluß der H-Ionenkonzentration des Muskelmilieus entsprechend in Kreatinin übergeführt und durch die Niere eliminiert wird. Den Beweis für die Fähigkeit des Organismus Kreatin zu speichern, haben Benedikt und Osterberg am Tier, und Chanutin am Menschen erbracht.

Brentano konnte experimentell an ausgewachsenen Kaninchen durch parenterale Gabe von verschiedenen Substanzen Kreatinurie und gleichzeitige Glykogenverarmung der Muskulatur erzeugen. Er injizierte z. B. Adrenalin, Phlorrhizin, Thyroxin, Insulin, Brunsthormon, Follikulin, Menformon, Hogival und andere Präparate. Nach experimenteller Entglykogenisierung der Leber konnte Brentano keine Kreatinurie feststellen, wohl aber bei künstlicher Glykogenverarmung der Muskulatur. Der Autor beweist damit den engen Zusammenhang des Muskelglykogens mit dem Kreatin.

Aber auch bei bestimmten pathologischen Zuständen tritt bei erwachsenen Menschen eine endogene Kreatinurie auf. So ließ sich diese für Erwachsene pathologische Stoffwechseländerung bei schweren kachektischen und Hungerzuständen, bei Dystrophia musculorum progressiva und bei Störungen der inneren Sekretion beobachten. Von den letzteren seien besonders erwähnt der Diabetes mellitus, der Morbus Basedow, Hypofunktionen des Genitale, Kastration und gewisse Keimdrüsentumoren.

So fand Read schon 1921 bei Eunuchen eine beträchtliche Steigerung der spontanen Harnkreatinurie und -kreatininurie.

McNeal beobachtete 1922 bei Männern mit Störungen der Sexualorgane (Kastration und Hodenmißbildungen) Kreatinurie. Remen stellte 1931 an 15 senilen Männern, denen er intravenös Kreatin injizierte, fest, daß sie im Gegensatz zum gesunden Erwachsenen das zugeführte Kreatin in kurzer Zeit (24 Std.) quantitativ wieder ausgeschieden hatten. Ein Eunuchoid verhielt sich bei gleichen Injektionen wie ein seniler Mann. Ein im Alter von

68 Jahren kastrierter Mann schied das parenteal zugeführte Kreatin zum größten Teil wieder aus. Ein Patient mit hypophysärer Fettsucht dagegen verhielt sich grundsätzlich bei Kreatinbelastung wie der gesunde geschlechtsreife Erwachsene. Der Autor nimmt nach diesen Ergebnissen einen regulatorischen Einfluß der Sexaldrüsen auf den endogenen und exogenen Kreatinstoffwechsel an.

Mühlbock und Kaufmann prüften 1932 an Frauen mit aufgehobener oder gestörter Ovarialfunktion (Kastrierte und Amenorrhoische), an Frauen im Menstruationszyklus, im Intervall, im Klimakterium und an Greisinnen die Frage der Abhängigkeit der Kreatintoleranz vom Funktionszustand der weiblichen Keimdrüsen. Zusammenfassend kommen beide Autoren nach den Ergebnissen ihrer Experimente zu dem Schluß, daß solche vermutete Beziehungen abgelehnt werden müssen. Denn es fand sich sowohl herabgesetzte Kreatintoleranz nach Belastung bei gesunden geschlechtsreifen Frauen, im Intervall des menstruellen Zyklus, wie umgekehrt bei operativ kastrierten Frauen eine herabgesetzte Kreatinverwertung fehlen konnte. Ferner wurden Aenderungen der Kreatinverwertung im Klimakterium bei eingetretener Menopause vermißt. Zum Schluß bemerken die Verfasser noch, daß bei gesunden Frauen während der Menstruation die Verwertung parenteral zugeführten Kreatins mit weitaus größerer Regelmäßigkeit herabgesetzt ist als im Intervall des menstruellen Zyklus. Endlich versuchten Mühlbock und Kaufmann noch eine schwere Spontankreatinurie bei einer Patientin mit ovarieller Hormonstörung durch Injektionen von Brunsthormon zu beeinflussen. Nach insgesamt 22500 injizierten M. E. sahen die Verfasser sogar eine Steigerung der Spontankreatinurie.

A. Schittenhelm und F. Bühler berichteten 1934 aus der Kieler Klinik über Untersuchungen des endogenen und exogenen Kreatin-Kreatininstoffwechsels an Patienten mit den verschiedensten Störungen innersekretorischer Art. Es seien hier nur die Ergebnisse an solchen Patienten erwähnt, die an typischen Funktionsstörungen der Sexualorgane litten. Die Autoren stellen hiefür zusammenfassend fest, „daß die Verminderung oder der Verlust der

Keimdrüsen und der Geschlechtsfunktion in allen Fällen eine Spontankreatinurie zeigte", die als charakteristisch für diese Art von innersekretorischen Störungen angesehen wird. Bei den gleichen Patienten wurde als ebenfalls typisches Symptom das Unvermögen, das parenteral zugeführte Kreatin zu verwerten, festgestellt. Schittenhelm und Bühler führten weiter an männlichen Personen mit anatomischer und funktioneller Keimdrüseninsuffizienz Untersuchungen des Kreatinstoffwechsels durch, indem sie durch parenterale Gabe von Sexualhormon deren Wirkungsweise auf den Kreatinstoffwechsel verfolgten. Dabei ergab sich, daß die bei den männlichen Patienten bestehende Spontankreatinurie durch Proviron zum Verschwinden gebracht werden konnte. Die Verfasser sehen in dieser Erscheinung den objektiven Maßstab für den Erfolg der Hormontherapie.

In ähnlicher, jedoch nicht so einheitlicher Weise konnte auch bei klimakterischen Frauen gelegentlich die Spontankreatiurie durch Progynon beseitigt werden. In zwei Fällen hatte auch das dem Geschlecht der Patienten konträre Sexualhormon die endogene Kreatinurie beseitigt, in anderen gleichen Fällen blieb das konträre Hormon ohne Wirkung.

Zusammenfassend läßt sich zu den Beobachtungen über den Kreatinstoffwechsel an erwachsenen Patienten mit endokrinen Störungen der Sexualdrüsen sagen, daß der Kreatinstoffwechsel dieser Patienten mit ihrer end- und exogenen Kreatinurie dem Kreatinstoffwechsel des gesunden Kindes gleichkommt. Jedoch scheinen die diesbezüglichen Beobachtungen an sexual gestörten Frauen den genannten Stoffwechselverhältnissen männlicher Individuen nicht völlig zu entsprechen. (Mühlbock und Kaufmann.)

Besonders genannt sei noch die von Hunter beobachtete Tatsache, daß auch in der Gravidität fast immer eine endogene Kreatinurie festzustellen ist.

So wie Read, McNeal, Remen, Schittenhelm und Bühler an erwachsenen Individuen mit endokrinen Störungen einen an sich für das Kind charakteristischen end- und exogenen Kreatinstoffwechsel fanden, so sind auch von anderen Autoren bestimmte endokrine Störungen an Kindern beobachtet und untersucht wor-

den, die mit einem Kreatinstoffwechsel einhergehen, der dem eines gesunden Erwachsenen gleicht:

Dazu berichtet Fasold 1931 aus der Göttinger Universitätskinderklinik in den den erwähnten Arbeiten von Remen und Schittenhelm vorausgehenden Untersuchungen über zwei Fälle von Pubertas praecox. In dem ersten Fall, — es handelt sich um ein achtjähriges Mädchen, das seine Geschlechtsreife durch die Menstruation bewiesen hatte, — fand sich keine exogene Kreatinurie nach Zufuhr von 500 mg Kreatin. Das Kind verhielt sich also im Kreatinstoffwechsel wie ein gesunder erwachsener Mensch. Im zweiten Falle handelt es sich um einen fünf Jahre alten Knaben, der wohl die äußeren Zeichen der Prämaturität trug, dessen Testes jedoch noch auf einer infantilen Stufe geblieben waren. Dieses Kind zeigte einen ganz typischen kindlichen Kreatinstoffwechsel. Hiermit ist erneut ein Beitrag dafür gebracht, daß das Ende der infantilen, endogenen und exogenen Kreatinurie an das Eintreten der Keimdrüsenfunktion gebunden ist. Fasold berichtet in der gleichen Arbeit über den Versuch, bei einem gesunden Mädchen durch Zufuhr von Ovarialhormon die kindliche Kreatinurie zu beeinflussen. Dem achtjährigen Mädchen wurden an drei aufeinanderfolgenden Tagen bei kreatin- und kreatininfreier Kost 100, 200 und zuletzt 300 M. E. Progynon intravenös injiziert, ohne daß seine endogene Kreatinurie irgendwie beeinflußt werden konnte.

Über einen weiteren Fall von Pubertas praecox berichtet Scharff aus der gleichen Klinik. Ein 5¼ Jahre altes Mädchen, bei dem seit 1¼ Jahren der Menstruationszyklus ausgebildet war, wurde analog den zuvor erwähnten Fällen mit 500 mg Kreatin durch intravenöse Injektion belastet. Interessanterweise zeigte dieser Organismus nun trotz seiner ausgedehnten Geschlechtsreife einen charakteristischen kindlichen Kreatinstoffwechsel: das Kind schied das parenteral zugeführte Kreatin in kurzer Zeit quantitativ wieder aus.

Da nun einerseits das Verschwinden der physiologischen kindlichen Kreatinurie mit dem Eintritt der Pubertät und damit mit dem völlig neuen endokrinen Verhältnissen im kindlichen Organismus zusammenfällt, andererseits ein Fall von Pubertas praecox mit

einem für den Erwachsenen charakteristischen Kreatinstoffwechsel beschrieben ist (Fasold), und ferner mehrere Beobachtungen an Erwachsenen mit hypofunktionellen Störungen der Genitaldrüsen einen charakteristisch infantilen Kreatinstoffwechsel beobachten ließen (Read, McNeal, Remen, Schittenhelm und Bühler), so ist es doch recht wahrscheinlich, daß den Sexualhormonen für den Ablauf des Kreatinstoffwechsels ein wichtiger Einfluß zukommt, obwohl einige Beobachtungen und Experimente an Kindern und Erwachsenen gegen diese Beziehungen sprechen (Mühlbock und Kaufmann, Scharff).

Es ist nun von mir erneut der Versuch gemacht worden, die physiologische endogene Kreatinurie des stoffwechselgesunden Kindes experimentell durch Follikelhormon zu beeinflussen. Über die Ergebnisse dieser Experimente sei im folgenden Teil dieser Arbeit berichtet.

Versuchsanordnung.

Die Experimente wurden an fünf Mädchen und zwei Knaben durchgeführt. Die Mädchen waren 6, 9 und 5 Jahre, die Knaben 5½ und 8½ Jahre alt. Alle Kinder waren stoffwechselgesund, keines von ihnen zeigte irgendwelche Prämaturitätssymptome. Mit der kreatin-kreatininfreien, lakto-vegetabilischen Ernährung der Kinder wurde 5 Tage vor der ersten Urinanalyse begonnen, und diese Ernährungsweise bis zum Ende der Experimente durchgeführt. Es wurde die 24-Stunden-Urinmenge täglich untersucht, die unter Toluolabschluß aufbewahrt wurde.

Die Kreatinin-Kreatinbestimmung wurde kolorimetrisch mit dem Autenrieth-Kolorimeter nach der Folinschen Methode, modifiziert von A. Hahn, durchgeführt.

Den Kindern wurde peroral in Dragéeform das standardisierte Follikelhormonpräparat „Progynon" der Firma Schering & Kahlbaum verabreicht. (1 Dragée = 1000 i. E. Follikelhormon.) Es wurden den einzelnen Kindern 4000, 5000, 6000 und 10000 i. E. per os gegeben. Irgendwelche Nebenerscheinungen wurden nicht beobachtet.

Die folgenden Tabellen und Kurven sollen sowohl über die Höhe der Dosierung des Hormons sowie über die Art der Beeinflussung der kindlichen Kreatinurie durch das feminine Sexualhormon Auskunft geben.

Tabelle 1.

Versuch I.

Elisabeth H. (6 Jahre).

Tag	24-Std.-Urinmenge cm³	Präf. Kreatinin mg/cm³	Ges.-Kreatinin mg/cm³	Kreatin mg/cm³	Tagesmenge: Präf. Kreatinin mg	Tagesmenge: Ges.-Kreatinin mg	Tagesmenge: Kreatin mg	Dosierung
12.3.39	480	0,65	0,80	0,15	312,0	384,0	72,0	
13.	860	0,40	0,64	0,24	344,0	550,4	205,4	
14.	620	0,58	0,84	0,26	359,6	520,8	161,2	
15.	515	0,68	0,90	0,22	350,2	463,5	113,3	
16.	818	0,50	0,68	0,18	409,0	556,24	147,24	
17.	745	0,55	0,80	0,25	409,75	596,0	186,25	2000 i. E. Progynon
18.	620	0,68	0,84	0,16	421,6	520,8	99,2	
19.	510	0,84	1,00	0,16	428,4	510,0	81,6	
20.	860	0,45	0,50	0,05	387,0	430,0	43,0	
21.	520	0,84	1,26	0,42	436,8	655,2	218,4	
22.	380	0,92	2,24	1,32	349,6	851,2	501,6	
23.	420	1,28	1,75	0,47	537,6	735,0	197,4	
24.	740	0,55	0,90	0,35	407,0	666,0	259,0	
25.	565	0,76	0,90	0,14	429,4	508,5	79,1	
26.	730	0,45	0,70	0,25	328,5	511,0	182,5	
27.	820	0,37	0,64	0,27	303,4	524,8	221,4	

Ergebnis: Nach peroraler Gabe von 4000 i. E. Progynon tritt 4 Tage später ein Anstieg der Kreatinurie auf.

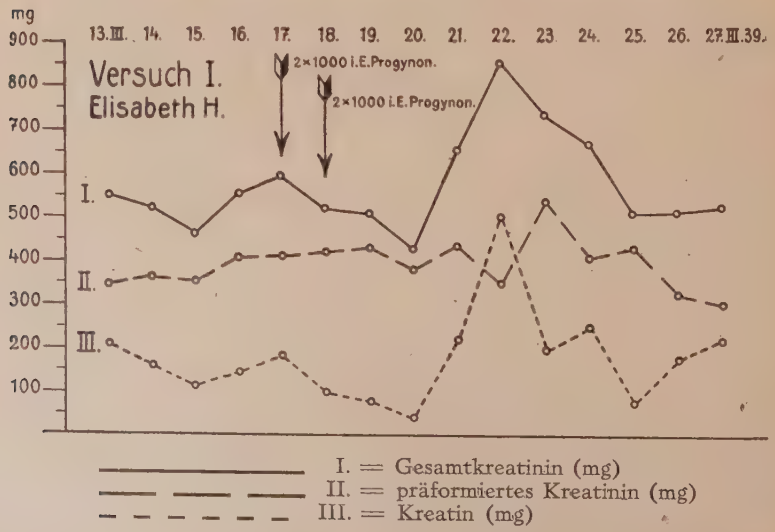


Tabelle 2.
Versuch II.

Elisabeth H. (6 Jahre).

Tag	24-Std.-Urinmenge cm³	Präf. Kreatinin mg/cm³	Ges.-Kreatinin mg/cm³	Kreatin mg/cm³	Tagesmenge: Präf. Kreatinin mg	Ges.-Kreatinin mg	Kreatin mg	Dosierung
24.3.39	740	0,55	0,90	0,35	407,0	666,0	259,0	
25.	565	0,76	0,90	0,14	429,4	508,5	79,1	
26.	730	0,45	0,70	0,25	328,5	511,0	182,5	
27.	820	0,37	0,64	0,27	303,4	524,8	221,4	
28.	620	0,58	0,74	0,16	359,6	458,8	99,2	5000 i. E. Progynon
29.	945	0,45	0,60	0,15	425,25	567,0	141,75	
30.	540	0,70	0,80	0,10	378,0	432,0	54,0	
31.	640	0,65	0,74	0,09	416,0	473,6	67,6	
1.4.39	540	0,68	0,68	0,00	367,2	367,2	0,0	
2.	620	0,63	0,63	0,00	390,6	390,6	0,0	
3.	800	0,50	0,54	0,04	400,0	432,0	32,0	
4.	760	0,45	0,74	0,29	342,0	562,8	220,4	
5.	620	0,65	0,84	0,19	403,0	520,8	117,8	
6.	560	0,68	0,76	0,08	380,8	425,6	44,8	
7.	645	0,58	0,68	0,10	379,1	438,6	64,5	
8.	590	0.62	0,73	0,11	365,8	430,7	64,9	

Ergebnis: Nach 5000 i. E. Progynon per os sinkt 4 Tage später die Kreatinurie für 48 Stunden auf Null ab, um dann wieder zur Norm zu steigen.

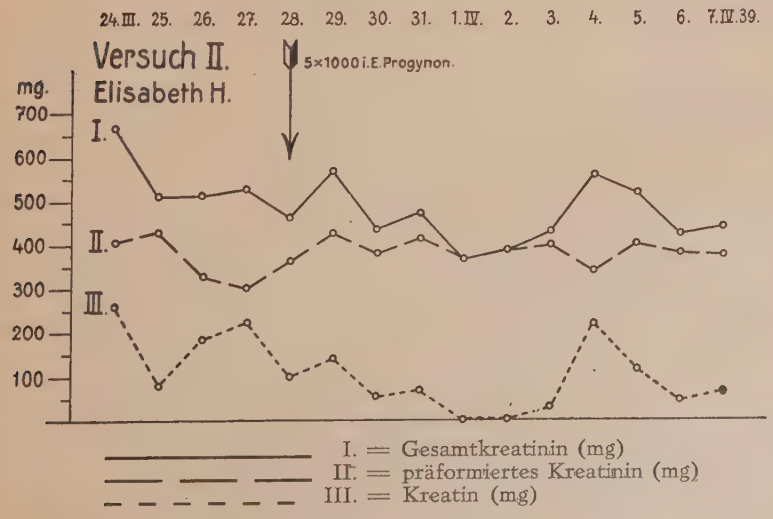


Tabelle 3.

Versuch III.

Erika S. (9 Jahre).

Tag	24-Std.-Urinmenge cm^3	Präf. Kreatinin mg/cm^3	Ges.-Kreatinin $mg\ cm^3$	Kreatin $mg\ cm^3$	Tagesmenge: Präf. Kreatinin mg	Tagesmenge: Ges.-Kreatinin mg	Tagesmenge: Kreatin mg	Dosierung
25.3.39	545	0,40	0,62	0,22	218,0	337,9	119,9	
26.	620	0,68	0,84	0,16	421,6	520,8	109,2	
27.	535	0,70	0,80	0,10	374,5	428,0	53,5	
28.	530	0,58	0,84	0,26	291,5	445,2	137,8	
29.	480	0,52	0,64	0,12	249,6	307,2	57,6	Progynon 5000 i. E.
30.	545	0,42	0,54	0,12	228,9	294,3	65,4	
31.	980	0,52	0,70	0,18	509,6	686,0	176,4	
1.4.39	1040	0,37	0,50	0,13	384,8	520,0	135,2	
2.	1020	0,42	0,42	0,00	428,4	428,4	0,00	
3.	820	0,25	0,25	0,00	205,0	205,0	0,00	
4.	1150	0,42	0,60	0,18	483,0	690,0	207,0	
5.	570	0,68	0,71	0,03	387,6	404,7	17,1	
6.	1040	0,42	0,60	0,18	436,8	624,0	187,2	
7.	780	0,52	0,68	0,16	405,6	530,4	124,8	
8.	565	0,63	0,72	0,09	355,96	406,8	50,85	

Ergebnis: Am vierten Tage nach Gabe von 4000 i. E. Progynon sinkt die Kreatinurie für zwei Tage auf Null ab und erreicht darauf wieder die Norm.

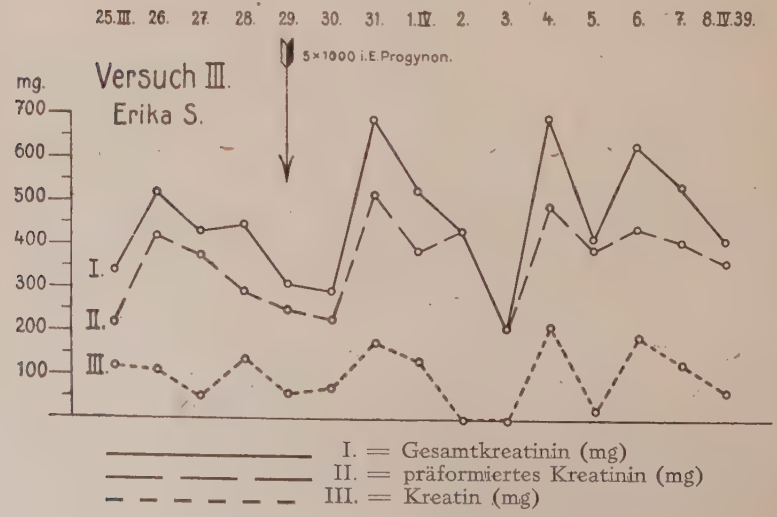


Tabelle 4.

Herbert K. (5½ Jahre). **Versuch IV.**

Tag	24-Std.-Urinmenge cm³	Präf. Kreatinin mg/cm³	Ges.-Kreatinin mg/cm³	Kreatin mg/cm³	Tagesmenge: Präf. Kreatinin mg	Tagesmenge: Ges.-Kreatinin mg	Tagesmenge: Kreatin mg	Dosierung
16.4.39	720	0,60	0,80	0,20	432,0	576,0	144,0	
17.	740	0,55	0,74	0,19	407,0	547,6	140,6	
18.	990	0,45	0,60	0,15	445,5	594,0	148,5	
19.	880	0,42	0,50	0,08	369,6	440,0	71,4	
20.	850	0,86	1,05	0,19	731,0	892,5	161,5	3000 i. E. Progynon
21	720	0,45	0,46	0,01	324,0	331,2	7,2	
22.	980	0,53	0,53	0,00	519,4	519,4	0,0	4000 i. E. Progynon
23.	980	0,42	0,42	0,00	411,6	411,6	0,0	
24.	790	0,35	0,35	0,00	276,5	276,5	0,0	
25.	1120	0,58	0,70	0,12	649,6	784,0	134,4	
26.	470	0,90	1,00	0,01	465,3	470,0	4,7	
27.	940	0,42	0,54	0,12	394,8	507,6	112,8	
28.	680	0,32	0,42	0,10	217,6	285,6	68,0	
29.	730	0,44	0,58	0,14	321,2	423,4	102,2	

Ergebnis: Nach Gabe von insgesamt 10000 i. E. Progynon, verteilt auf drei aufeinanderfolgende Tage, verschwindet die Kreatinurie am letzten Dosierungstag für drei Tage und kehrt dann wieder.

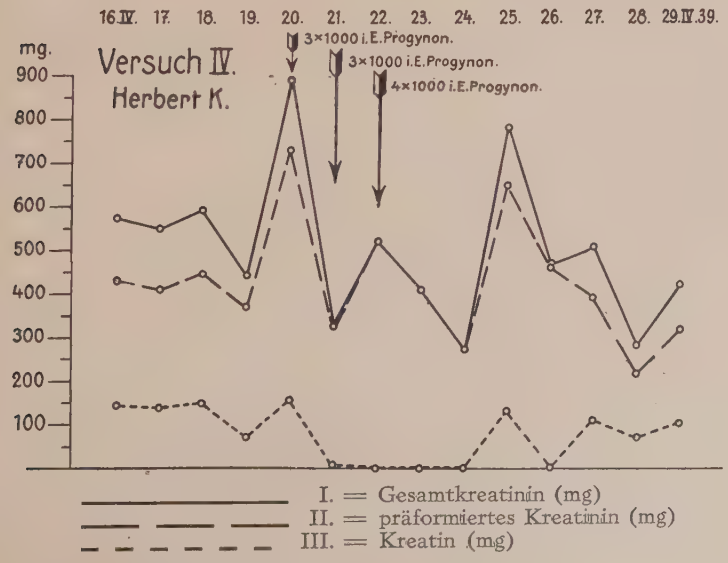


Tabelle 5.

Versuch V.

Günther U. (8½ Jahre).

Tag	24-Std.-Urinmenge cm^3	Präf. Kreatinin mg/cm^3	Ges.-Kreatinin mg/cm^3	Kreatin mg. cm^3	Tagesmenge: Präf. Kreatinin mg	Tagesmenge: Ges.-Kreatinin mg	Tagesmenge: Kreatin mg	Dosierung
16.4.39	400	0,84	1,04	0,20	336,0	416,0	80,0	
17.	560	0,89	1,00	0,11	498,4	560,0	61,6	
18.	710	0,52	0,74	0,22	369,2	525,4	156,2	
19.	1010	0,55	0,80	0,25	555,5	808,0	252,5	
20.	525	0,81	1,00	0,19	425,25	525,0	99,75	4000 i. E. Progynon
21.	620	0,78	0,80	0,02	483,6	496,0	12,4	4000 i. E. Progynon
22.	660	0,55	0,50	0,00	363,0	363,0	0,0	
23.	860	0,47	0,47	0,00	404,2	404,2	0,0	
24.	460	0,58	0,64	0,06	266,8	294,4	27,6	
25.	890	0,42	0,60	0,18	373,8	534,0	160,2	
26.	420	1,15	1,20	0,05	483,0	504,0	21,0	
27.	710	0,60	0,73	0,13	426,0	518,3	92,3	
28.	660	0,35	0,48	0,13	231,0	316,8	85,8	
29.	720	0,42	0,54	0,12	302,4	388,8	86,4	

Ergebnis: Nach 10000 i. E. Progynon (innerhalb 3 Tagen gegeben) verschwindet die Kreatinurie für 48 Stunden und kehrt dann zur Norm zurück.

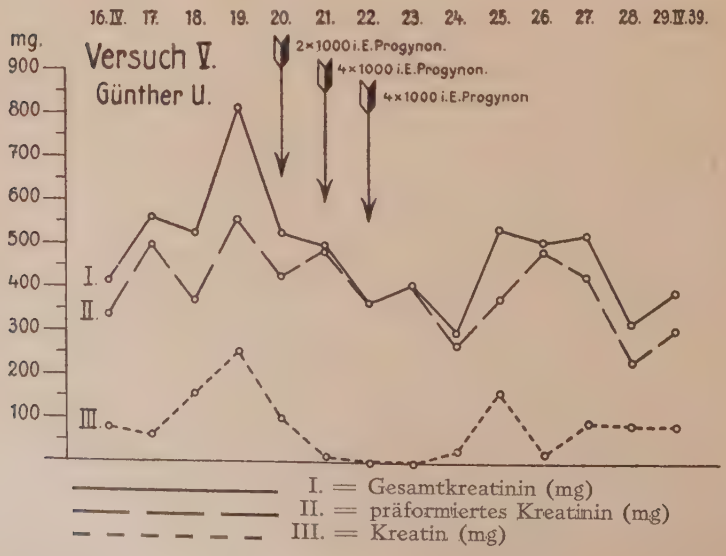


Tabelle 6.

Versuch VI.

Änne St. (5 Jahre).

Tag	24-Std.-Urinmenge cm^3	Präf. Kreatinin mg/cm^3	Ges.-Kreatinin mg/cm^3	Kreatin mg/cm^3	Tagesmenge: Präf. Kreatinin mg	Ges.-Kreatinin mg	Kreatin mg	Dosierung
19.4.39	720	0,65	0,70	0,05	468,0	504,0	36,0	
20.	700	0,42	0,50	0,08	294,0	350,0	56,0	
21.	520	0,45	0,54	0,09	234,0	290,8	46,8	
23.	850	0,42	0,74	0,32	357,0	629,0	272,0	} 2000 i. E.
22.	1020	0,35	0,50	0,15	357,0	510,0	153,0	} Progynon
24.	940	0,37	0,64	0,27	246,0	601,6	253,8	
25.	615	0,40	0,64	0,24	303,4	393,6	147,6	
26.	820	0,37	0,64	0,27	380,0	524,8	221,4	
27.	500	0,76	0,84	0,08	233,1	420,0	40,0	
28.	630	0,37	0,54	0,17	293,25	340,2	107,1	
29.	715	0,55	0,60	0,05	67,2	428,0	35,75	

Ergebnis: Nach 4000 i. E. Progynon (innerhalb von zwei Tagen gegeben) zeigt die Kreatinurie einen leichten Anstieg.

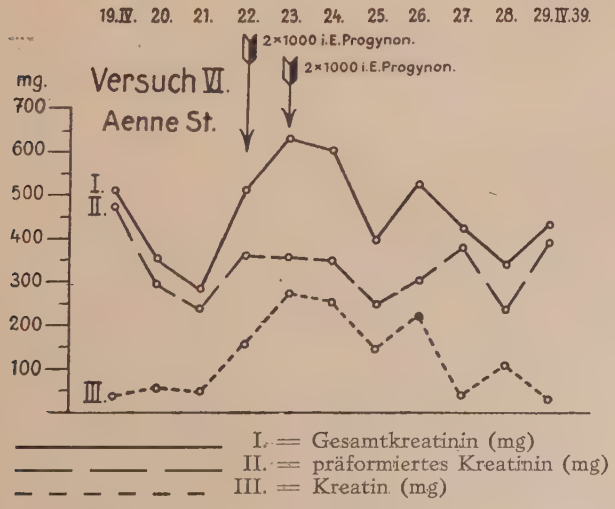


Tabelle 7.

Versuch VII.

Änne St. (5 Jahre).

Tag	24-Std.-Urinmenge cm³	Präf. Kreatinin mg/cm³	Ges.-Kreatinin mg/cm³	Kreatin mg/cm³	Tagesmenge: Präf. Kreatinin mg	Tagesmenge: Ges.-Kreatinin mg	Tagesmenge: Kreatin mg	Dosierung
27.4.39	500	0,76	0,84	0,08	380,0	420,0	40,0	
28.	630	0,47	0,54	0,07	296,1	340,2	44,1	
29.	715	0,55	0,60	0,05	393,25	429,0	35,75	
30.	605	0,32	0,60	0,28	193,6	363,0	169,4	2000 i. E. Progynon
1.5.39	590	0,58	0,90	0,32	342,2	531,0	188,8	
2.	645	0,94	1,40	0,46	606,3	903,0	296,7	
3.	690	0,52	1,00	0,48	358,8	690,0	331,2	
4.	410	0,35	0,80	0,45	143,5	328,0	184,5	
5.	620	0,63	0,74	0,11	390,6	458,8	68,2	
6.	320	0,42	0,58	0,16	134,4	185,6	53,2	
7.	990	0,35	0,48	0,13	366,5	475,2	128,7	
8.	325	0,32	0,58	0,26	104,0	188,5	84,5	

Ergebnis: Nach 4000 i. E. Progynon per os steigt die Kreatinurie für kurze Zeit leicht an.

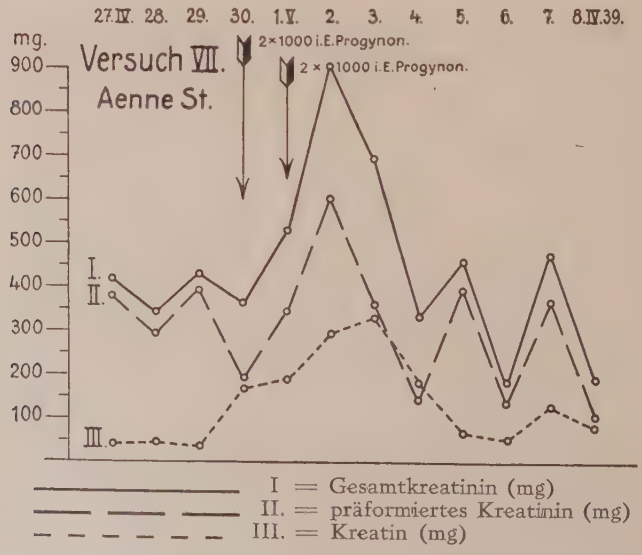
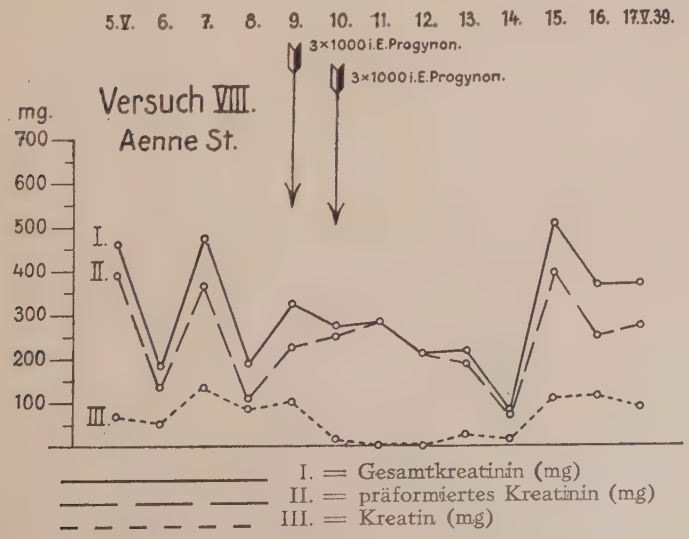


Tabelle 8.

Änne St. (5 Jahre). **Versuch VIII.**

Tag	24-Std.-Urinmenge cm^3	Präf. Kreatinin mg cm^3	Ges.-Kreatinin mg cm^3	Kreatin mg cm^3	Tagesmenge: Präf. Kreatinin mg	Tagesmenge: Ges.-Kreatinin mg	Tagesmenge: Kreatin mg	Dosierung
5.5.39	620	0,63	0,74	0,11	390,6	458,8	68,2	
6.	320	0,42	0,58	0,16	134,4	185,6	53,2	
7.	990	0,35	1,48	0,13	366,5	475,2	128,7	
8.	325	0,32	0,58	0,26	104,0	188,5	84,5	
9.	560	0,40	0,58	0,18	224,0	324,8	100,8	3000 i. E.
10.	420	0,60	0,64	0,04	252,0	268,8	16,8	Progynon
11.	565	0,54	0,54	0,00	282,5	282,5	0,00	
12.	600	0,35	0,35	0,00	210,0	210,0	0,00	
13.	510	0,37	0,42	0,05	188,7	214,2	25,5	
14.	110	0,63	0,74	0,11	69,3	81,4	12,1	
15.	790	0,50	0,64	0,14	395,0	505,6	110,6	
16.	630	0,40	0,58	0,18	252,0	565,4	113,4	
17.	575	0,48	0,64	0,16	276,0	368,0	92,0	

Ergebnis: Nach 6000 i. E. Progynon (verteilt auf zwei Tage) sinkt die Kreatinurie für 48 Stunden auf den Nullwert ab und erreicht darauf wieder die Norm.



Bei der Betrachtung der experimentellen Ergebnisse findet man, daß die Kreatinurie nach der relativ geringen Dosierung des Hormons (4000 i. E.) eine Neigung zum Ansteigen zeigt. Da der Anstieg der Kreatinurie jedoch in einem Falle erst am fünften Tage nach der ersten Progynongabe auftrat, nachdem ein leichter Abstieg vorausging, in den beiden anderen Fällen der Anstieg jedoch bereits gleich nach der Applikation des Follikelhormons in Erscheinung trat, läßt es sich nicht klar entscheiden, ob diese vermehrte Kreatinurie mit Sicherheit auf die Hormongaben zurückzuführen ist.

In allen anderen Experimenten, in denen das Follikelhormon in relativ höheren Dosen (5000, 6000 und 10000 i. E.) gegeben wurde, fiel die Kreatinurie für kurze Zeit auf Null ab, um dann wieder langsam zur Norm anzusteigen. Allerdings zeigen die beiden Versuche II und III, in denen 5000 i. E. gegeben wurden, daß hier die Kreatinurie die Nullgrenze erst am vierten Tage nach der Hormongabe erreicht und nur ein bis zwei Tage anhält, während in den Versuchen IV, V und VIII, in denen 6000 und 10000 i. E. verabfolgt wurden, die Kreatinurie sogleich nach der Applikation auf Null abfällt und dort fast drei bis vier Tage verbleibt, um dann wieder zur Norm zurückzukehren. Es ist also wahrscheinlich, daß die Geschwindigkeit des Absinkens der Kreatinurie und die Zeitspanne ihres Fehlens von der Menge der resorbierten und damit wirksamen Follikelhormoneinheiten abhängig ist. Somit ist es also gelungen, den typisch kindlichen Kreatinstoffwechsel durch hinreichende Follikelhormonmengen für kurze Zeit so umzustimmen, daß er in dieser Zeitspanne dem eines gesunden erwachsenen Menschen entspricht. Da, wie bereits erwähnt, das Verschwinden der kindlichen Kreatinurie mit dem Eintritt der Pubertät einhergeht, bei Pubertas praecox ein für Erwachsene typischer Kreatinstoffwechsel beobachtet wurde (Fasold), ferner an erwachsenen Menschen mit hypofunktionellen Störungen der Genitalorgane typisch kindlicher Kreatinstoffwechsel beschrieben worden ist (Read, McNeal, Remen, Schittenhelm und Bühler), und da es in diesen Experimenten gelungen ist, durch Follikelhormongaben einen für Erwachsene charakteristischen Kreatinstoffwechsel zu erzeugen,

so dürfte den Sexualhormonen die Fähigkeit, daß sie den Kreatinstoffwechsel grundlegend beeinflussen, mit Sicherheit zuerkannt werden. Der Organismus, dem die Sexualhormone in hinreichender Menge zur Verfügung stehen, ist also befähigt, alles endogen entstandene Kreatin in Kreatinin umzuwandeln und dieses im Urin auszuscheiden, während der Organismus, dem diese Hormone fehlen, diesen Abbauprozeß nicht vollwertig ausführen kann, so daß er im Urin einen großen Teil des Gesamtkreatinins in Form von Kreatin ausscheidet.

Das Schwinden der Kreatinurie nach den relativ hohen Follikelhormondosierungen (5000, 6000 und 10000 i. E.) trat sowohl bei weiblichen als auch bei männlichen Kindern in gleicher Weise auf. Die Wirkung des Follikelhormons auf den Kreatinstoffwechsel ist also nicht geschlechtsspezifisch. Theoretisch müßte es also gelingen, auch mit männlichen Sexualhormonen an weiblichen wie an männlichen Kindern die Kreatinurie in gleicher Weise zu beeinflussen.

Daß die Wirkung des Follikelhormons auf die kindliche Kreatinurie sich als geschlechtsunspezifische zeigte, ist wohl verständlich; denn der infantile Körper ist sexuell noch als ungenügend differenzierter Organismus aufzufassen, der sich experimentell durch genügende Gaben des konträren Geschlechtshormons in der Richtung zum konträren Geschlecht beliebig beeinflussen läßt, ganz gleich welchem Geschlecht der fragliche Organismus anatomisch zuzuordnen ist. Im übrigen schwindet ja die infantile Kreatinurie sowohl bei weiblichen wie auch bei männlichen Individuen mit der Pubertät. Wenn also schon beide Geschlechtshormone einen Einfluß auf die Kreatinurie haben — und das ist sicher —, dann müssen sie diese Fähigkeit auch in den infantilen geschlechtskonträren Körpern entfalten können, denen sie in hinreichender Menge appliziert werden.

Zusammenfassung.

In drei Versuchen an stoffwechselgesunden kreatinin- und kreatinfrei ernährten Mädchen im Alter von 5 und 6 Jahren zeigte die endogene Kreatinurie nach relativ niedrigen peroralen Gaben von Progynon (4000 i. E.) für kurze Zeit eine Neigung zum Anstieg, die jedoch nicht mit Sicherheit auf das verabreichte Hormon zurückgeführt werden kann.

In fünf Versuchen an Knaben und Mädchen im Alter von 5—9 Jahren konnte unter gleichen Bedingungen durch relativ höhere Dosierung des Progynons (5000, 6000 und 10000 i. E.) ein zeitweises Verschwinden der physiologischen endogenen Kreatinurie in allen Fällen beobachtet werden.

Die Beeinflußbarkeit des physiologischen kindlichen Kreatinstoffwechsels durch das Follikelhormon zeigte sich bei weiblichen wie auch bei männlichen Kindern.

Hinreichende Mengen Follikelhormon (Progynon) beeinflussen also offenbar den kindlichen Organismus in der Weise, daß sein Kreatinstoffwechsel vorübergehend dem des erwachsenen geschlechtsreifen Organismus angeglichen wird.

Literaturverzeichnis.

Beumer u. Iseke: Kreatinstoffwechsel bei Myxoedem und Gesunden unter Einwirkung von Thyreoidin. Berl. Klin. Wochenschr. 178 (1920).

Beumer: Über die Kreatintoleranz des Säuglings. Zeitschr. f. Kinderheilkunde, 31, S. 236 (1922).

— Die Beeinflussung der Thyreoidinwirkung durch Salze, gemessen an der kindlichen Thyreoidinkreatinurie. Klin. Wochenschr. 46, S. 2103 (1924).

Beumer u. Fasold: Der Abbau alimentären Kreatins als spezifische Reaktion des geschlechtsreifen Organismus. Klin. Wochenschr. 10, S. 937 (1931).

Brentano: Weitere Untersuchungen über die Beziehung der Kreatinurie zum Muskelglykogen (III. Mitteilung). Arch. f. exper. Pathologie und Pharmokologie, Bd. 163, S. 156 (1931).

Buadze: Zeitschr. f. exper. Medizin, Bd. 90, S. 762 (1933).

Bürger: Beiträge zum Kreatinstoffwechsel I. Zeitschr. f. exper. Medizin, Bd. 9, S. 262 (1919).

— Beiträge zum Kreatinstoffwechsel II. Zeitschr. f. exper. Medizin, Bd. 9, S. 360 (1919).

Fasold: Über den Kreatinstoffwechsel bei Pubertas praecox. Zeitschr. f. Kinderheilkunde, 51, S. 527 (1931).

McNeal: Amer. J. med. Sci. 164, S. 222 (1922).

Mühlbock u. Kaufmann: Kreatinurie nach parenteraler Kreatinbelastung und ihre Beziehung zur Ovarialfunktion. Zeitschr. f. exper. Med., Bd. 85, S. 272 (1932).

Neubauer: Kreatin und Kreatinin, aus Bethe-Bergmann: Handbuch der Physiologie und pathol. Physiologie, Bd. 5, Stoffwechsel und Energiewechsel I.

Read: J. of biol. Chem. 46, S. 281 (1921).

Remen: Über den Abbau parenteral zugeführten Kreatins bei Erwachsenen mit erloschener Geschlechtsfunktion. Zeitschr. f. exper. Med., Bd. 80, S. 238 (1932).

Riesser u. Brentano: Untersuchungen über die Entstehung der Kreatinurie. (I. Mitteilung, Azidose und Kreatinurie). Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol., (Bd. 135) S. 1 (1930).

Scharff: Über den Kreatinstoffwechsel bei Pubertas praecox. Monatsschr. f. Kinderheilkunde, Bd. 67, S. 273 (1936).

Schiff u. Balint: Über Kreatin- und Kreatininausscheidung beim Säugling. Arch. f. Kinderheilkunde, Bd. 69 (1921).

Schittenhelm u. Bühler: Die Spontankreatinurie bei innersekretorischen Störungen, ihr Vorkommen und ihr diagnostischer Wert. Zeitschr. f. exper. Med., Bd. 95, S. 181 (1935).

— Die Beeinflußbarkeit der Spontankreaturie innersekretorischer Störungen durch Sexualhormone. Zeitschr. f. exper. Med., Bd. 95, S. 197 (1935).

Trendelenburg: Die Hormone, ihre Physiologie und Pharmakologie, Bd. I u. II.

Lebenslauf.

Am 29. Juli 1913 wurde ich in Westerode Kreis Duderstadt als Sohn des Landwirts Wilhelm Hölscher und seiner Ehefrau Antonie geb. Nolte geboren. Bis zum zehnten Lebensjahre besuchte ich die Volksschule des Heimatortes und anschließend drei Jahre die Wilhelm-Raabe-Realschule in Braunschweig. 1928 bestand ich die Aufnahmeprüfung für die Untertertia der Deutschen Oberschule in Aufbauform zu Büren in Westfalen, wo ich im Februar 1934 meine Reifeprüfung ablegte. Nach Ableistung der Arbeitsdienstzeit begann ich am 1. November 1934 an der Universität zu Göttingen mein medizinisches Studium. Hier bestand ich 1935 den ersten Teil und 1937 den zweiten Teil der ärztlichen Vorprüfung. Sodann studierte ich an den Universitäten Rostock, Münster, Berlin und wieder in Göttingen. Ich gedenke im Herbst 1939 in Göttingen meine ärztliche Prüfung abzulegen.